Sympatholytiques

Adrénolytiques alpha

Pharmacologie fondamentale des adrénolytiques

- Effets cardio-vasculaires: essentiellement, le tonus artériolaire (et veineux) sont déterminés en grande partie par les activités des récepteurs alpha du muscle lisse vasculaire.
- **Les alpha bloquants**:

- diminution de la résistance vasculaire et de la pression artérielle (par blocage des effets vasoconstricteurs de l'adrénaline).
- La diminution du tonus vasculaire est accompagnée d'hypotension orthostatique et de tachycardie réflexe.

Phentolamine

- Antagoniste compétitif des récepteurs alpha adrénergiques.
- Vasodilatation par réduction de la résistance vasculaire périphérique, par un effet de blocage du récepteur alpha et par une action non-adrénergique sur le muscle vasculaire.
- Phentolamine: action sur les récepteurs alpha 1 et alpha 2.

Tolazoline

- Effets semblables à la phentolamine, mais présente une biodisponibilité moindre.

- Indications: Affections entraînant une vasoconstriction.

Ergotamine et congénères

- Ergotamine et dihydroergotamine: effets réversibles alpha bloquants.

- Ergotamine: vasoconstricteur dans la migraine.

Phenoxybenzamine

- **Bloqueur irréversible** du récepteur alpha,
- **Longue durée** d'action (14 a 18 heures).
- Action sélective sur le récepteur **alpha 1**, moins prononcée que la prozacine.
- Phenoxybenzamine bloque la vasoconstriction induite par les catécholamines, réduction du tonus sympathique, quand celui-ci se trouve élevé.
- Les **effets indésirables** sont une hypotension orthostatique, tachycardie, trouble de l'éjaculation et quelques effets sur le système nerveux central : fatigue, nausée, somnolence, en sont la manifestation principale.

Prazocine

- C'est un antagoniste des récepteurs alpha. Prazocine est un alpha bloquant sélectif des récepteurs alpha 1, possédant très peu d'affinité pour le récepteur alpha 2.

- Prazocine provoque un relâchement du tonus vasculaire artériel et veineux. Elle est utilisée dans le traitement **de l'H.T.A**.

Pharmacologie clinique des adrénolytiques Alpha

Phéochromocytome

- Tumeur médullo-surrénale : libération d'adrénaline et noradrénaline. D'où HTA, tachycardie, troubles du rythme cardiaque).

- **Phentolamine:** moyen diagnostic du phéochromocytome.

- Actuellement: dosage de **l'ac. 3-4 hydroxymandélique**, au niveau urinaire pour le diagnostic de cette maladie.

- Les alpha bloquants: Préparation à l'intervention chirurgicale du malade. pour d'éviter les pics hypertensifs lors de la manipulation en per-opératoire de la tumeur. La durée du traitement d'une semaine à quelques semaines.

- La **phénoxybenzamine:** traitement chronique de patients présentant des phéochromocytomes avec métastases par exemple.

Hypertension artérielle chronique

- La prazocine peut être utilisée en cas de traitement de l'H.T.A. légère à modérée.

- L'effet indésirable majeur: hypotension orthostatique, sévère lors de l'administration de la première dose.

Affections vasculaires périphériques

- **La maladie de Raynaud:** caractérisée par une vasoconstriction périphérique réversible, améliorée par un traitement à la **phentolamine, tolazoline ou phenoxybenzamine**.

- Cependant un certain nombre de patients répondent mieux aux anticalciques.

En cas d’ischémies iatrogènes

- Provoquées par une effraction extravasculaire de la **noradrénaline ou un agoniste alpha** lors d’une administration intraveineuse. Dans ce cas l’agoniste provoque une ischémie des tissus au voisinage de la veine par vasoconstriction, que l’on peut stopper grâce à l’administration de **phentolamine**.

Adrénolytiques Bêta

- **Pharmacologie fondamentale des adrénolytiques**

- Les bêta(-) empêchent l'action des catécholamines et autres agents bêta stimulants. Il s'agit d'**antagonistes bêta**. Il existe, cependant quelques différences dans les effets antagonistes bêta qui peuvent être mises au compte de leurs affinités respectives pour les récepteurs bêta 1 et bêta 2.

-

Propriétés pharmacologiques des bêta bloquants

Médicament	Sélectivité	Activité Agoniste partielle	Effets Stabilisant membrane	Demi-vie (h)	Biodisponibilité (%)
Acébutolol	B.1	+	+	3-4	50
Aténolol	B.1	0	0	6-9	40
Métoprolol	B.1	0	+	3-4	50
Nadolol	0	0	0	14-24	33
Pindolol	0	+	+	3-4	90
Propranolol	0	0	+	4-6	30*
Timolol	0	0	0	4-5	50

Effets sur le système cardio-vasculaire

- Les Bêta bloquants diminuent la pression artérielle du sujet souffrant de H.T.A. Les mécanismes impliqués sont :
- **cardiaques** : par effet inotrope négatif.
- **Vasculaires** : par une vasodilatation secondaire au blocage des récepteurs bêta 2 adrénergiques.
- **Autonomes** : blocage du SNS ayant des conséquences sur le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Effets sur l'appareil respiratoire

- Le blocage du récepteur bêta 2: bronchoconstriction dangereuse chez le sujet asthmatique.

- D'un point de vue théorique les bêta (-) bêta 1 sélectifs, comme l'acébutolol ou l'aténolol, devraient avoir moins d'effets broncho constricteurs. En pratique une telle hypothèse s'avère souvent fausse, car la sélectivité n'est jamais absolue.

- Il vaut mieux éviter toute utilisation de bêta(–) chez le sujet asthmatique.

Effets oculaires

- Les bêta bloquants réduisent la pression intraoculaire chez le **glaucomateux** par diminution de la production d'humeur aqueuse.

Effets métaboliques et endocriniens

- Les bêta bloquants inhibent la glycogénolyse hépatique, ce qui peut mener a une hypoglycémie aggravée chez les sujets diabétiques insulino-dépendants ou pancréatectomisés, et lord d'une réserve insuffisante en glucagon (hormone hyperglycémiante).

- Les bêta bloquants: augmentation de la concentration plasmatique en triglycérides (VLDL) et une diminution de la concentration en lipoprotéines (HDL).

Autres effets

- Un effet anesthésique local est possible par une action dite de **stabilisation membranaire**, due a un **blocage localisé des canaux a sodium.** Cependant, cet effet est obtenu à des doses élevées par rapport a ce que nous utilisons habituellement en thérapeutique.

Pharmacologie clinique des adrénolytiques beta

- **Hypertension artérielle**

- Médicaments de choix dans le traitement de l'H.T.A.
- Ils peuvent être utilisés seuls, dans d'autres ils doivent être associés à un diurétique ou un vasodilatateur.

Cardiopathies ischémiques

- Les bêta bloquants réduisent le travail cardiaque et la consommation d'oxygène par le myocarde. Ils améliorent par conséquent les troubles d'efforts dus à l'angine de poitrine.
- Certains travaux scientifiques font état d'une amélioration de la mortalité en cas d'infarctus du myocarde, lors d'une administration prolongée des bêta bloquants.

Troubles du rythme cardiaque

- Les bêta bloquants sont efficaces dans le traitement des arythmies supra-ventriculaires et ventriculaires.

- Les bêta bloquants agissent par **augmentation de la période réfractaire** cardiaque, ce qui diminue les excitations en cas de flutter auriculaire et fibrillations. Ils sont efficaces aussi en cas d’extrasystoles et de foyers ectopiques d’excitabilité ventriculaire, secondaires aux effets des catécholamines.

Glaucome

- Timolol en gouttes ophtalmo abaisse la pression intraoculaire.

- Par diminution de la production d'humeur aqueuse par le corps ciliaire du fait d'une action via un blocage de l'AMP cyclique.

- L'efficacité du timolol comparée à la pilocarpine semble équivalente dans le glaucome à angle ouvert. Cependant des effets secondaires cardiaques et bronchiques ont été observés chez certains malades traités au timolol intraoculaire (ne pas oublier de recommander au malade de faire une pression digitale sur l'angle interne de l'œil, lors de l'administration de ce médicament).

Hyperthyroïdie

- Dans l'hyperthyroïdie l'activité adrénergique importante, particulièrement sur le cœur. le propranolol agit en bloquant les récepteurs adrénergiques et probablement aussi par un blocage de la reconversion périphérique de la thyroxine en tri-iodothyronine.

Troubles neurologiques

- Efficacité du propranolol dans le traitement de la migraine, les tremblements musculaires, les manifestations somatiques des états d’anxiété.
- Les mécanismes d’action n’ont pas été encore bien élucidés.

. Intoxication aux bêtabloquants

A côté d'effets relativement rares (fièvre, éruptions cutanées), il ya des effets sur le système nerveux central (fatigue, insomnies ; état dépressif).

- Les bêtas bloquants non sélectifs :

- Aggravent l'état asthmatique et les syndromes obstructifs bronchiolaires.
- Ils dépriment l'excitabilité et la contractilité cardiaque, ils doivent être utilisés avec précautions en cas d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque compensée. Il a été rapporté des accidents d'insuffisance cardiaque lors d'emploi de faibles doses de propranolol chez certains individus (existe-t-il une sensibilité particulière à la drogue chez certaines personnes ?)

•

- Les bêta bloquants présentent des interactions avec des anticalciques comme le vérapamil : bradycardie, hypotension, troubles de la conduction intracardiaque, insuffisance cardiaque ont été rapportées (attention à l'association du timolol intraoculaire et de vérapamil oral).

- Ne jamais interrompre brusquement un traitement chronique aux bêtas bloquants, risques d'aggravation des affections ischémiques cardiaques.

- Les bêtas bloquants sont responsables d'accidents hypoglycémiques chez le sujet diabétique insulinodépendant (bien ajuster la dose d'insuline).Il faut aussi retenir que les bêtas bloquants peuvent masquer les signes de l'hyperthyroïdie

- À vous de parler

Les médicaments antihypertenseurs par effets sur le système nerveux autonome

- **Sympatholytiques à action centrale**
-
- **Méthyldopa et clonidine :** réduisent le flux sympathique provenant des centres vasopresseurs du tronc cérébral.

- **Méthyldopa** est transformée en alpha-méthyle noradrénaline qui stimule les centres adrénergiques au niveau central et, intervient comme faux transmetteur(elle est libérée à la place de la noradrénaline) à la partie périphérique.
- **Clonidine :** possède une action hypotensive en agissant sur les récepteurs alpha 2 centraux.

Ganglioplégiques

- Le triméthaphan bloque les récepteurs cholinergiques du type nicotinique des ganglions sympathiques et parasympathiques .En plus, il a été prouvé récemment que les ganglioplégiques bloquent directement les récepteurs nicotinique de l'acétylcholine à la manière des bloqueurs de la plaque neuromusculaire.

- Le trimetaphan est administré par voie intraveineuse en neurochirurgie pour provoquer des hypotensions contrôlées lors d'interventions. A part cette indication, il a été abandonné dans le traitement ambulatoire de l'H.T.A. a cause des effets gravissimes de la sympathoplégie (hypotension orthostatique grave, troubles de la libido) d'une part, et de la parasympathoplégie (constipation, rétention urinaire, accidents glaucomateux, sécheresse de la bouche, vision floue etc…) d'autre part.

- En bref, les ganglioplégiques ont un apport avantages – inconvénients, peu favorable pour une utilisation répandue.

Bloqueurs de neurones adrénergiques

- **Guanethidine** déplace la noradrénaline de ses sites de stockage dans la terminaison nerveuse adrénergique, provoquant une sympathectomie pharmacologique (hypotension orthostatique grave au repos et lors d'efforts, diarrhée, troubles de l'éjaculation).

- **Réserpine** bloque la reprise des catécholamines par les vésicules de stockage des amines biogènes. On pense que le mécanisme de blocage de la reprise (uptake) dépend d'une action sur le Mg et l'A.T.P. La déplétion en noradrénaline, dopamine, sérotonine a lieu dans les neurones périphériques et au niveau du système nerveux central.
- La réserpine est considérée comme un anti-hypertenseur efficace et relativement sur dans le traitemzent de l'H.T.A légere a modérée. Ce n'est pas le cas de la guanethidine qui n'est presque plus efficace.